

**Störungen der Phase III
der Harnkonzentrierung bei
chronischen Nierenkrankheiten**

Werner Riedel

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Störungen der Phase III
der Harnkonzentrierung bei
chronischen Nierenkrankheiten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Riedel
aus Köln

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Oberarzt Priv. Doz. Dr. E. BUCHBORN
Correferent: Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.1961



Herrn Oberarzt Priv. Doz. Dr. med. E. BUCHBORN
bin ich besonderen Dank schuldig für die Überlassung
des Themas, seine wertvolle Unterstützung und für
wichtige Literaturhinweise.

Herrn Prof. Dr. med. H. SCHWIEGK danke ich für
die Übernahme des Correferates.

Fräulein C. HENSCHER sei herzlich für die freundli-
che Assistenz bei der technischen Durchführung der
Versuche gedankt.

INHALTSÜBERSICHT

Die Entwicklung unserer Kenntnis von der Harnkonzentrierung	7
Methodische Möglichkeit zur Analyse der Phase III der Harnkonzentrierung beim Menschen	10
Fragestellung der Arbeit	13
Methodik und Material	14
Ergebnisse	22
Diskussion	27
Zusammenfassung	30
Literaturübersicht	32

DIE ENTWICKLUNG UNSERER KENNNTNIS VON DER HARNKONZENTRIERUNG

Nach der bis 1951 un widersprochenen Ansicht läuft die Konzentrierung des Endhams unter dem Einfluss des antidiuretischen Hormons linear ansteigend entlang den distalen Nierenkanälchen ab. Dadurch kommt es zu einer bedarfsweisen Wasserkonzentrierung im Organismus und damit zur weitgehenden Unabhängigkeit von äusserer Wasserzufuhr. Diese Vorstellungen gehen im wesentlichen auf R. CUSHNY zurück. Das Wirkungsprinzip besteht hiernach einerseits in Diffusion und Osmose und andererseits - da rein physikalische Gesetzmässigkeiten aus energetischen Gründen nicht genügen können - in einer vitalen Zelleistung, über deren Wert CUSHNY allerdings nichts Näheres auszusagen vermochte.

Die Annahme einer kontinuierlichen Zunahme des osmotischen Drucks entlang den Tubuli würde ihre nur wenige μ dicke Epithelschicht vor die Aufgabe stellen, ein osmotisches Druckgefälle von ~ 20 atm aufzurichten, aufrechtzuerhalten und diesem selbst standzuhalten. Gegen diesen Druck nämlich müsste Wasser bei der Harnkonzentrierung aus dem Tubulusharn in das Interstitium und die Blutgefässe transportiert werden.

Dieser einphasisch vorgestellte Konzentrierungsprozess läuft ab unter der Einwirkung des antidiuretischen Hormons aus dem hypothalamisch - neurohypophysären System. Die Harnkonzentration schwankt infolgedessen von maximaler Hypertonizität bei voller Wirksamkeit des ADH bis zu maximaler Hypotonizität bei seiner Abwesenheit bzw. Unwirksamkeit. Der Angriffspunkt des ADH wurde durch die Befunde von STARLING und VERNEY (1925) (27) in die Nieren lokalisiert.

Demgegenüber gab die Haamadelgegenstromtheorie der Harnkonzentrierung von HARGITAY, WIRZ und KUHN (14, 45) im Jahre 1951 Veranlassung zu weiteren Untersuchungen, deren Ergebnisse nunmehr den Konzentrierungsvorgang erklären lassen, ohne dass es zu solchen biologisch unmöglichen Druckgradienten kommt.

Die Henleschen Schleifen bilden anatomisch ein Haarnadelsystem von Röhren, dem ähnlich gebildete Kapillargefässe parallel laufen. Es wurde noch zunächst von WIRZ (44) vermutet, dass das Wasser des proximalen Tubulusharns beim Eintritt in die Henlesche Schleife Kurzschlusswege durch das Interstitium in den aufsteigenden Schenkel antritt, wobei die Tubulusflüssigkeit bis zum Schenkelscheitel in der Papillenspitze konzentriert wird, um sich dann im aufsteigenden Schenkel durch das eintretende Wasser wieder bis zur Isotonie zu verdünnen. Die hypertonische Konzentration in der Spitze der Henleschen Schleife lasse dann die eng benachbart verlaufenden Sammelrohre Wasser bis zum osmotischen Gleichgewicht verlieren, so dass erst hier der Endharn endgültig hypertonisch wird.

Die Voraussetzungen für die Gültigkeit dieser Theorie wurden experimentell geklärt: WIRZ, KUHN und HARGITAY (45) fanden an Gewebsschnitten senkrecht zur Papillenachse, dass der osmotische Druck in allen Schnittebenen von der Mark - Rindengrenze bis zur Papillenspitze kontinuierlich ansteigt, so dass zwischen auf- und absteigenden Schleifenschenkeln kein Unterschied anzunehmen ist.

Gleiche Veränderungen des osmotischen Gewebedruckes wurden von ULLRICH, DRENCKHAHN und JARAUSCH (30) für die Zellen des Nierenmarks festgestellt. WIRZ (43) konnte schliesslich durch Mikropunktionen direkt nachweisen, dass der Tubulusharn beim Austritt aus dem aufsteigenden Schleifenschenkel immer hypoton ist, d. h. dass hier mit Wahrscheinlichkeit Elektrolyte, vor allem $\text{Na}(\text{Cl})$, im Überschuss zu Wasser rückresorbiert werden.

ULLRICH (29) nahm daher im dicken, aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife einen aktiven Natriumtransport in das umgebende medulläre Interstitium an. Wasser strömt dann aus dem absteigenden Teil der Schleife und ferner aus den benachbart verlaufenden Sammelrohren per diffusionem in das hypertone Gewebe des Nierenmarks zurück. Besonders in dem in der äusseren Markzone gelegenen Teil der Sammelrohre nimmt dann durch die Wasserrückdiffusion der osmotische Druck zu. Gleichzeitige Bestimmung der Inulinkonzentration und des osmotischen Drucks im Tubulusharn an verschiedenen Sammelrohrabschnitten zeigte, dass papillenwärts die Inulinkonzentration stärker zunahm als der osmotische Druck, also mit dem Wasser auch osmotisch wirksame Substanzen die Sammelrohre verlassen (29).

Die Natriumkonzentration nimmt im Verlauf der Sammelrohre ab. Da gleichzeitig die Natriumkonzentration des Gewebes in Schnitten senkrecht zur Papillenachse papillenwärts beträchtlich zunimmt, muss das Natrium gegen ein starkes Konzentrationsgefälle, also aktiv aus dem Lumen der Sammelrohre resorbiert werden. Die trotzdem zu beobachtende Zunahme des osmotischen Drucks konnten ULLRICH, EIGLER und PEHLING (31) damit erklären, dass in den Sammelrohren durch Sekretion Ammoniumionen und Wasserstoffionen an die Stelle des rückresorbierten Natriums treten. An zwei Stellen wird also der Tubulusharn konzentriert: 1. passager beim Durchgang durch die Henlesche Schleife und 2. endgültig in den Sammelrohren. ULLRICH spricht daher von einem initialen Konzentrierungseffekt in der äusseren Markzone, dem er einen terminalen Konzentrierungseffekt im Bereich der Sammelrohre gegenüberstellt (29). Beide kommen zustande durch Diffusion von Wasser im Überschuss zur Elektrolytresorption in ein stark hypertones medulläres Interstitium. Diese Hypertonizität beruht auf einer Natriumrückresorption im Überschuss zu Wasser im aufsteigenden Schleifenschenkel in der äusseren Markzone und auf der Anreicherung dieses Natriums in papillenwärts zunehmender Konzentration durch das Haamadelgegenstromsystem der Schleife.

Auf Grund der Untersuchungen von WIRZ (42-45) und ULLRICH (15, 28-33), sowie der Beobachtungen von H. W. SMITH (25, 26), WESSON und ANSLOW (38-41), RAPOPORT, BRODSKY und Mitarb. (24) und anderen (2, 3, 5, 11-13, 21, 36, 37) lassen sich an der Konzentrierung und Verdünnung im distalen Nephron anatomisch und funktionell 3 Phasen unterscheiden.

Im proximalen Tubulus kommt es zunächst zu einer plasmaisotonen Volumeneinengung auf $1/6$ der Primärhammenge durch aktive $\text{Na}(\text{Cl})$ -rückresorption und begleitende Wasserrückdiffusion (19, 39, 40). Diesen Vorgang nannte H. W. SMITH "obligatorische Wasserrückresorption". Im Gegensatz dazu postulierte er eine

"fakultative Wasserrückresorption" (25), die im distalen Nephron lokalisiert ist. Hier wird die osmotische Konzentration des Harns variiert entsprechend dem Wasserbedarf des Organismus durch die wechselnde Wirkung von ADH auf die (relative) Wasserundurchlässigkeit der Tubulusepithelien (3).

In Phase I wird im dicken aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife (in der äusseren Markzone) Na(Cl) aktiv im Überschuss zu Wasser rückresorbiert und im Interstitium angereichert (29), weil die geringe Durchblutung des Nierenmarks einen raschen Abtransport verhindert. Voraussetzung für die Wirksamkeit des Gegenstromsystems zum Aufbau einer Gewebshypertonizität sind also die Besonderheiten der Nierenmarkdurchblutung. Da die Epithelien demnach dort relativ wasserundurchlässig sind und folglich Wasser im Tubulus zurückbleibt, wird der Urin hier hypoton. Das ist sowohl bei Wasserdiurese der Fall als auch im Zustand der Hydropenie, wie Mikropunktionsbefunde am Ende der Henleschen Schleife beweisen (11, 12, 34, 42, 43).

Die Phase II ist in der Nierenrinde und zwar im distalen Konvolut bis zur Einmündung des Tubulus in die Sammelrohre lokalisiert. Da Na(Cl) weiter aktiv resorbiert wird, nimmt bei einer Wasserdiurese die Verdünnung des Harns fortlaufend zu. Bei Hydropenie erhöht dagegen das dann vermehrt ausgeschüttete ADH (6) die Wasserdurchlässigkeit der Tubuluswand. Wasser kann somit im Überschuss zu Elektrolyten bis zum Konzentrationsausgleich mit dem umgebenden Nierenringewebe zurückdiffundieren. Da das Interstitium plasmaisoton ist, kann der Harn bei ungehinderter Diffusion bis zur Isotonie konzentriert werden, jedoch nicht darüber hinaus (42, 43).

Hypertone Werte werden erst in der Phase III durch den terminalen Konzentrierungseffekt in den Sammelrohren erreicht. Mikropunktionsen von ULLRICH und MURPHY (3, 4, 5) zeigten die kontinuierliche Zunahme der osmotischen Konzentration bis zur Hypertonie des Endharns. Das Interstitium ist durch die in der Phase I resorbierte und mit Hilfe des Haarnadelgegenstromsystems angereicherte Natriummenge stark hyperton. Das auch im Verlauf der Sammelrohre resorbierte Natrium muss also gegen einen beträchtlichen Konzentrationsgradienten herausgenommen werden. Die Wasserdurchlässigkeit der vermutlich porösen Sammelrohrwand wird bei Hydropenie durch ADH möglicherweise weiter verstärkt. Wasser diffundiert im Überschuss in das hypertone Markgewebe. Ohne ADH dagegen, während einer Wasserdiurese, ist die Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren im Verhältnis zum Flüssigkeitsdurchstrom unerheblich.

Die konzentrierende Wasserrückdiffusion in Phase III bis zum osmotischen Gleichgewicht mit dem umgebenden hypertonen Gewebe (28-33, 42-45) wird ermöglicht und auch begrenzt durch die Hypertonizität des Natriumpools im Interstitium des Nierenmarks (5, 3, 7, 40, 46). Diese ihrerseits wird begrenzt durch das Ausmass der Natriumresorption in Phase I und das Funktionieren des Haarnadelgegenstromsystems, sowie durch den ständigen Abstrom mit dem Markkreislauf und das aus den Sammelrohren hereinströmende Wasser.

Der Berechnung der osmotischen Veränderungen in den Sammelrohren liegen die Überlegungen von WESSON und ANSLOW (38-41) zugrunde. Sie bezeichneten das Volumen, in dem die im Urin ausgeschiedenen osmotisch wirksamen Substanzen plasmaisoton gelöst sein können, als osmolare Clearance (C_{osm}):

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \cdot V}{P_{osm}} \quad (1)$$

(U_{osm} und P_{osm} sind die osmotische Konzentration von Urin bzw. Plasma. V ist das Harnzeitvolumen.) Definitionsgemäss ist bei plasmaisotonem Endharn $C_{osm} = V$. Hypotoner Endharn ($C_{osm} < V$) enthält neben der zur isotonen Lösung erforderlichen Wassermenge ein Volumen Wasser, welches bei der Tubuluspassage durch Resorption des osmotisch wirksamen Na(Cl) ohne begleitende Wasserrückdiffusion osmotisch freigesetzt wurde und demnach als Clearance des osmotisch "freien" Wassers (C_{H_2O}) bezeichnet wird:

$$V = C_{osm} + C_{H_2O} \quad (2)$$

Demgegenüber ist bei hypertonem Endharn ($C_{osm} > V$) das Harnvolumen kleiner als C_{osm} . Der Urin enthält dann osmotisch wirksame Bestandteile im Überschuss zu Wasser. Die osmotisch "freie" Wassermenge, durch deren Fehlen der Endharn konzentriert wird und die im distalen Nephron im Überschuss zu Harnfixa rückdiffundiert sein muss, ist nach WESSON und ANSLOW (40) $T^C_{H_2O}$.

$$V = C_{osm} - T^C_{H_2O} \quad (3)$$

$$T^C_{H_2O} = C_{osm} - V = \frac{U_{osm} \cdot V}{P_{osm}} - V \quad (4)$$

Der Bereich, in dem sich die Veränderungen von $V = C_{osm}$ vollziehen, muss distal von der letzten Stelle des Tubulus gesucht werden, an der der Tubulusinhalt plasmaisoton ($V = C_{osm}$) war. Wir wissen durch Mikropunktionsbefunde, dass der Tubulusharn in jedem Fall plasmaisoton in das distale Nephron eintritt (34, 43). Bei hypotonem Endharn nimmt die Verdünnung infolge fehlender ADH-Wirkung von dieser Stelle an fortlaufend zu. Bei hypertonem Endharn dagegen wird der Tubulusharn, nachdem er zuerst ebenfalls in der Phase I durch aktiven Natriumentzug ohne begleitende Wasserrückdiffusion verdünnt wurde, in der sich nun anschliessenden Phase II durch die Wirkung des ADH auf die Wasserdurchlässigkeit der Tubulusepithelien wieder konzentriert, bis er plasmaisoton ($C_{osm} = V$) in die Phase III eintritt. Also sind die Sammelrohre der Ort, aus dem eine Wassermenge entsprechend $T^C_{H_2O}$ in das umgebende Markgewebe zurückdiffundiert. Unter der Voraussetzung, dass ADH maximal wirksam ist und demzufolge der Tubulusharn plasmaisoton in die Phase III eintritt, kann somit die passive Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren nach der Formel (4) erfasst werden.

Einleitend war bereits erwähnt worden, dass der medulläre Natriumpool begrenzt ist, einmal durch das Ausmass der Natriumrückresorption in der Phase I und zum andern durch den ständigen Abtransport mit dem Markkreislauf. Der Natriumpool seinerseits begrenzt die Rückdiffusion aus den Sammelrohren. Entsprechend dieser Begrenzung der Hypertonizität des umgebenden Milieus müsste also die Rückdiffusion in der Phase III ein Maximum haben. Tatsächlich wurde die Berechtigung dieser theoretischen Schlussfolgerung experimentell bestätigt (5, 39, 40, 46). $T^C_{H_2O}$ wird so zu $Tm^C_{H_2O}$, der maximalen Rückdiffusionskapazität für osmotisch freies Wasser (7).

Diese Beziehungen werden an einem Beispiel in Abb. 1 bei einem Normalfall veranschaulicht. Hier ist C_{osm} gegen das Hamzeitvolumen aufgetragen. Wäre der Harn bei der Versuchsperson durchweg plasmaisoton, so lägen alle Beziehungspunkte auf dem isoosmotischen Parameter $C_{osm} = V$. Bei wachsendem Hamzeitvolumen jedoch diffundiert eine zunächst zunehmende Menge von Wasser im Überschuss zu Elektrolyten aus dem isoton in die Sammelrohre einströmenden Tubulusharn, dem Ort niedriger Konzentration, in das mit Natrium angereicherte Interstitium, den Ort höherer Konzentration. Der Tubulusharn wird dadurch also konzentrierter. Hierdurch wird das Hamzeitvolumen geringer, als es (bei isotonischem Harn) dem Wert für C_{osm} entsprechen würde. Infolgedessen wird

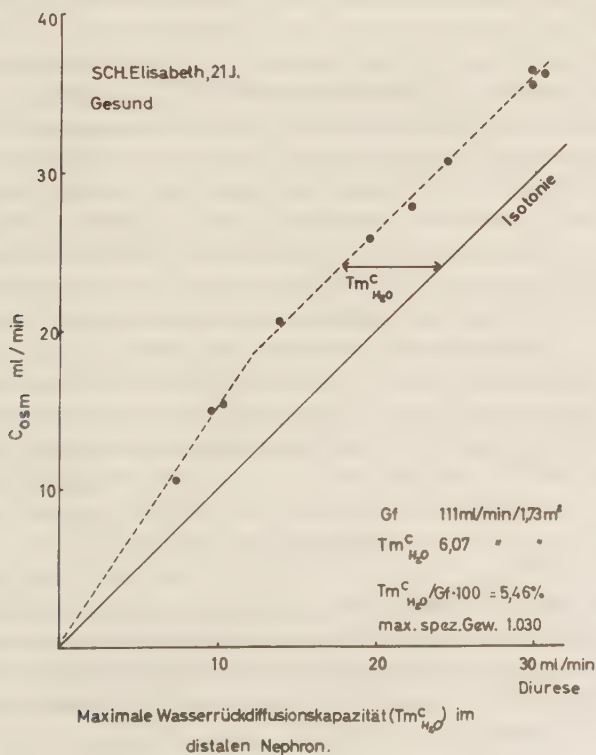


Abb. 1

die Beziehungsgerade zwischen C_{osm} und Harnzeitvolumen vom isotonischen Harnzeitvolumen weg verschoben. Die pro Zeiteinheit aus den Sammelrohren herausdiffundierende Wassermenge entspricht dann der Differenz zwischen C_{osm} und V und gibt ein Mass für $T_{\text{H}_2\text{O}}^C$. Das heisst, die Menge Wasser, welche dem hypertonen Endharn zugesetzt werden müsste, um ihn wieder isotonisch zu machen ($T_{\text{H}_2\text{O}}^C$), muss ihm beim Durchgang durch die Sammelrohre auf dem Weg der passiven Rückdiffusion entnommen worden sein.

Bei steigendem Diuresevolumen wird da in die Sammelrohre zurückdiffundierende Wasser $T_{\text{H}_2\text{O}}^C$ zunächst immer größer, bis es bei einem Harnzeitvolumen von z.B. 12,5 ml/min sein Maximum $T_{\text{H}_2\text{O}}^C$ erreicht, das auch bei weiterem Diuresezuwachs seinen Wert von 6,07 ml/min in Abb. 1 nicht überschreitet.

Voraussetzung, um diese maximale Wasserrückdiffusion aus den Sammelrohren ($T_{\text{H}_2\text{O}}^C$) zu erfassen, ist einmal, ein möglichst grosses Volumen in den Ort der Phase III, also in die Sammelrohre, eintreten zu lassen, damit das Flüssigkeitsangebot ausreichend ist, $T_{\text{H}_2\text{O}}^C$ zu erreichen. Das wäre beispielsweise bei dem Fall in Abb. 1 nicht gewährleistet gewesen, wenn V nicht 12,5 ml/min überschritten hätte.

Zum andern muss gesichert sein, dass sich die Konzentrationsvorgänge, die auf diese Weise gemessen werden, nur in Phase III abspielen. Die Formel (4) erfasst also nur dann die Rückdiffusion in den Sammelrohren, wenn der Tubulusharn in der Phase II zuvor bis zur Isotonie ($C_{\text{osm}} = V$) konzentriert wird, also ADH maximal wirksam ist. Wenn aber die Phase II gestört ist, so kann entweder infolge fehlender ADH - Produktion (z.B. centraler Diabetes insipidus) oder auf Grund tubulärer ADH - Refraktärität (z.B. hereditärer renaler Diabetes insipidus) keine Konzentrierung bis zur Isotonie in dieser Phase erfolgen. Infolgedessen tritt ein mit der Diuresegrösse zunehmend hypotones Harnvolumen in die Sammelrohre ein (7, 35). Selbst wenn die Phase III voll funktionsfähig wäre (2-4, 7, 13, 17), könnte die hier ablaufende Wasserrückdiffusion nicht verhindern, dass auch der Endharn mit wachsender Diurese zunehmend hypotoner würde. Dieser hypotone Diuresezuwachs im Gegensatz zum isotonen Diuresezuwachs bei maximaler Wasserrückdiffusion aus einem zuvor (Phase II) isotonisch gewordenen Tubulusharn zeigt sich in einem Beispiel (Abb. 2) daran, dass die Beziehungsgerade zwischen C_{osm} und V von der Parallelität zum isoosmotischen Parameter abweicht, und zwar so, dass bei steigender Diurese in konstantem Verhältnis $C_{\text{osm}} < V$ wird. Unter diesen Umständen lässt sich die Kapazität der Phase III wie sie in $T_{\text{H}_2\text{O}}^C$ ihren Ausdruck findet, nicht bestimmen (7).

Die osmotische Diurese nach 12,5 % Mannitolinfusion unter maximaler ADH - Wirkung ist die Methode, mit der wir nach dem Vorgehen von WESSON (38) sowie BALDWIN und Mitarb. (1) ein sowohl grosses als auch isotones Volumen am Beginn der Phase III erreichen. Das tubulär nicht rückresorbierbare Mannitol verringert durch seine osmotische Wirksamkeit das Volumen der Rückresorptionsvorgänge im proximalen Tubulus.

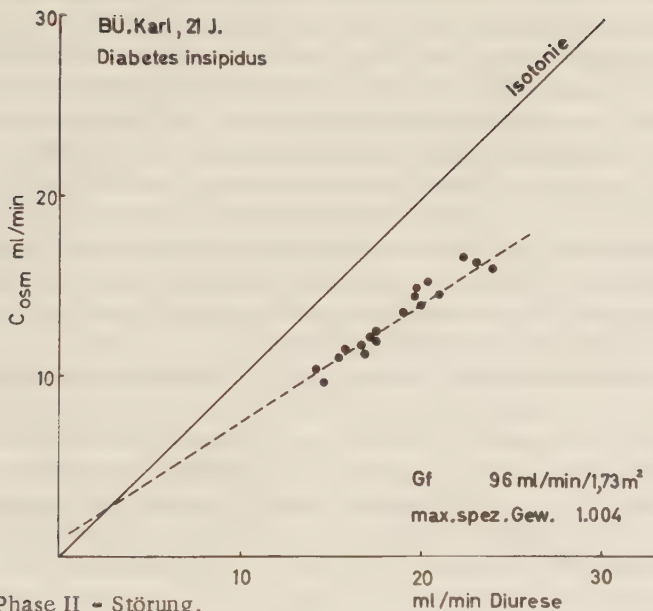


Abb. 2: Phase II - Störung.

Das der Infusion in Anlehnung an BALDWIN und Mitarbeiter (1) in einer Dosis von ca. 1 mE/kg/h zugesetzte ADH garantiert - normale tubuläre ADH - Empfindlichkeit vorausgesetzt - durch maximale ADH - Wirkung die Konzentrierung des Tubulusharns in der Phase II bis zur Isotonie. Ob es darüber hinaus auch in den Sammelrohren noch die passive Rückdiffusion von Wasser in das umgebende Nierenmark beeinflusst, ist vorerst offen.

Sind die methodischen Voraussetzungen erfüllt, so wird $T^C_{H_2O}$ von einer bestimmten Diuresegrösse an maximal zu $Tm^C_{H_2O}$, dessen Volumen von weiterem Diuresezuwachs unabhängig ist. Dieser Diuresezuwachs durchströmt die Sammelrohre osmotisch unverändert. Dass er plasmaisoton ist, geht aus der Parallelität zwischen der Beziehungsgeraden C^{osm}/V und dem isoosmotischen Parameter hervor (s. Abb. 1). Die Phase II ist unter diesen Bedingungen intakt und ihr ADH - Mechanismus in Funktion. Somit ist der Tubulusharn beim Eintritt in die Sammelrohre plasmaisoton.

FRAGESTELLUNG

Vorausgehend wurden die methodischen Möglichkeiten erläutert, Phase II und Phase III der Harnkonzentration quantitativ getrennt zu erfassen. Die die Phase III in den Sammelrohren charakterisierende Leistung ist $Tm^C_{H_2O}$, die maximale Rückdiffusion für osmotisch freies Wasser (BUCHBORN) (7). Sie ist messbar unter der Bedingung einer osmotischen Diurese bei maximaler Wirksamkeit von ADH

als die Differenz zwischen der osmolaren Clearance und dem Harnzeitvolumen (S. 10 ff.). Durch Vergleich mit den charakteristischen Normalwerten (7) kann zwischen isolierten Störungen der Phasen II und III unterschieden werden.

In der vorliegenden Arbeit sollen die krankhaften Veränderungen der Phase III in den Sammelrohren bei solchen chronischen Nierenkrankheiten untersucht werden, die die Kapazität dieser Phase einschränken. Es werden betrachtet Fälle von 1.) chronischer diffuser Glomerulonephritis, darunter solche mit a) vaskulär - hypertonischer, als auch b) nephrotischer Verlaufsform, und 2.) chronischer Pyelonephritis. 3.) werden zur Untersuchung herangezogen Krankheitsbilder, bei denen primär vaskuläre Schädigungen die Nierenfunktion beeinträchtigen. Es handelt sich um Fälle von a) diabetischer Glomerulosklerose (Kimmelstiel - Wilson - Syndrom) und b) essentieller Hypertonie.

In welchem Masse ist die Leistungsfähigkeit des terminalen Konzentrationsmechanismus in der Phase III, wie sie in $Tm^C_{H_2O}$, dem maximal die Sammelrohre in das natriumhypertone Interstitium per diffusionem verlassende Wasservolumen, ihren Ausdruck findet, quantitativ eingeschränkt? Verändert sich nur der Absolutwert von $Tm^C_{H_2O}$ und bleibt das Verhältnis zum Glomerulusfiltrat $Tm^C_{H_2O}/C_{Kr}$ im Bereich der Norm - womit die Herabsetzung von $Tm^C_{H_2O}$ durch die Einschränkung des Glomerulusfiltrats und die zahlenmässige Verminderung funktionierender Nephren erklärt würde - oder aber verändert sich auch der Quotient $Tm^C_{H_2O}/C_{Kr}$? Vollzieht sich das Kleinerwerden dieses Quotienten proportional dem des Glomerulusfiltrats, oder geht beides ohne ein Verhältnis zueinander vonstatten? BALDWIN und Mitarb. (1) zeigten auf, dass das maximale spezifische Gewicht, das bislang zur Beurteilung der Konzentrationsfähigkeit allein herangezogen wurde, kein geeignetes Kriterium ist, die Leistungsfähigkeit des Konzentrationsmechanismus zu erfassen. Daran anknüpfend soll untersucht werden, ob eine Beziehung besteht zwischen der Einschränkung von $Tm^C_{H_2O}$ und dem maximalen spezifischen Gewicht, wie es im Durstversuch nach VOLHARD gemessen wird.

METHODIK UND MATERIAL

Die Untersuchungen wurden an 25 (18 ♀ und 7 ♂) Patienten im Durchschnittsalter von 37,6 (17 - 66) Jahren durchgeführt. 15 von ihnen litten an chronischer diffuser Glomerulonephritis, 3 am Kimmelstiel - Wilson - Syndrom, 5 an essentieller Hypertonie und weitere 5 an chronischer Pyelonephritis (s. Tab. 1). Die Untersuchungen begannen morgens um 8,30 Uhr. Die Patienten waren nüchtern.

Der Durchführung lag die von WESSON und ANSLOW (38) sowie BALDWIN und Mitarb. (1) angegebene Methodik zugrunde. Um für die Standardclearanceuntersuchung einen schnelleren Harnfluss zu erreichen, wurden dem Patienten eine halbe Stunde vor Infusionsbeginn 500 bis 1000 ml Wasser peroral zugeführt. Glomerulusfiltrat (C_{In}) und effektiver Nierenplasmafluss (C_{PAH}) wurden nach der Standardclearancemethodik ermittelt. Einer einmaligen intravenösen Injektion von

2 ml 20 %igem PAH (Nephrotest Casella) und 20 ml Inulin schloss sich eine intravenöse Dauerinfusion an von 8 ml PAH, 30 ml Inulin und 262 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung. Die Infusionsgeschwindigkeit von 3,5 - 4,5 ml/min. garantierte bei nicht zu weitgehender Einschränkung der Nierendurchblutung einen konstanten Plasmaspiegel. Der Urin wurde mit Hilfe eines doppelläufigen selbsthaltenden Dauerkatheters quantitativ gesammelt. Leichte Kompression der Blase und Einblasen von Luft sorgten für eine genauere Entleerung. Eine Blasen-spülung am Ende der einzelnen Clearancesammelperioden unterblieb. Der Urin der ersten halben Stunde bis zur Einstellung konstanter Plasmaspiegel wurde verworfen. Es schlossen sich daran an 3 Sammelperioden von je 15 - 20 Minuten. Das Blut zur Inulin - PAH - Bestimmung wurde unter Berücksichtigung der Ausscheidungszeit ("delay time") jeweils 3-4 Minuten vor Beginn und Ende jeder Hamsammelperiode entnommen und zur Clearanceberechnung der Mittelwert aus beiden benutzt.

Gleichzeitig mit der Inulinclearance wurde die endogene Kreatininclearance bestimmt. Die Übereinstimmung von C_{In} und C_{Kr} ($C_{In}/C_{Kr} = 0,93$) berechtigt zur Benutzung der endogenen Kreatininclearance in der Bestimmung des Glomerulusfiltrats und seiner Veränderungen während der nun folgenden osmotischen Diurese.

Unmittelbar im Anschluss an die PAH - Inulin - Infusion wurde zur Ermittlung der osmolaren Clearance (C_{osm}) 12 - 15 ml/min. hypertone körperwarmer Mannitollösung (12,5 %) infundiert. Das dem Mannitol beigegebene ADH (1 mE/kg/Std.) garantiert eine maximale diuresehemmende ADH-Wirkung im distalen Nephron auch in den Fällen, in denen die endogene ADH-Produktion trotz der Hyperosmolarität des Serums nach Mannitolinfusion nicht maximal ist, z.B. bei Diabetes insipidus. Der Urin der ersten halben Stunde nach Infusionsbeginn wurde verworfen.

Nr.	A.	G.	Diagnose	Eiweiss im Harn	Sediment
1	26	♀	Chron. Glomerulonephritis (nephrot.)	4,5	Ery + Leuko, hyal. Zyl.
2	24	♂	" "	0,5	o.B.
3	24	♂	" "	4-8	Ery, hyal. + gran. Zyl.
4	17	♀	" "	14	mehr. Leuko, vz. Ery, hyal. Zyl.
5	42	♀	" "	1-3	Ery, hyal. Zyl.
6	17	♀	" "	3-11	Ery + Leuko
7	17	♀	" "	2,1	Leuko, vz. Ery, hyal. + gran. Zyl.
8	45	♂	" (hyperton.)	e	o.B.
9	32	♂	" "	-	mehr. Ery, hyal. Zyl.
10	38	♀	" "	e	o.B.
11	55	♀	" (ohne charakterist. Verlaufsform)	opal	vz. Leuko
12	50	♀	" "	e	vz. Leuko
13	19	♀	Chron. Pyelonephritis	0,5	Leuko
14	25	♀	" "	opal	mass. Bakt., gel. mass. Leuko
15	31	♀	" "	1,5	mehr. Leuko, vz. Ery
16	48	♂	" "	opal	vz. Leuko
17	35	♀	" "	e	Epith. + Leuko + gramneg. Stäbe
18	50	♀	Kimmelstiel-Wilson-Syndr.	6-8	vz. Ery + Leuko, mass. Bakt.
19	62	♀	" "	1,5	vz. Ery + Leuko
20	66	♀	" "	opal	2x reichl. Ery, mass. Bakt.
21	52	♀	Essentielle Hypertonie	opal	o.B.
22	40	♀	" "	e	Leuko
23	37	♂	" "	e	o.B.
24	43	♂	" "	e	Epith., vz. Leuko + Bakt.
25	46	♀	" "	e	vz. Leuko + Epith.

TABELLE I. Patientengut mit klinischen Daten.

Nr.	Urinkultur	RR	Rest-N (mg%)	Cholest. (mg%)	max. spezif. Gewicht
1	steril	130/80	33	287/206	1033
2	steril	135/85	33	208/139	1024
3	steril	140/80	30	193/146	1020
4	Enterokokken	110/80	-	564/425	1029
5	Pyocyaneus, Enterokokken	130/75	35/43	275/200	1027
6	-	130/75	22	286/253	1031
7	steril	115/90	24	146/94	1030
8	-	220/140	28	-	1030
9	-	200/150	60	189/117	-
10	steril	155/110	26	-	-
11	Pyocyaneus, Coli	120/70	74/59	166/115	1024
12	-	120/80	40	172/92	1032
13	steril	140/80	20	-	1040
14	Coli, Proteus	125/80	46	172/109	1020
15	Coli	110/80	21	-	-
16	-	140/90	140	-	-
17	Enterokokken, Pyocyaneus	120/90	16	236/158	1034
18	steril	160/90	90	245/165	1019
19	-	160/80	30	205/151	1019
20	Enterokokken, Coli	160/90	26	218/143	-
21	-	190/100	16/32	-	1022
22	-	230/140	-	-	1026
23	-	145/90	30	-	-
24	steril	175/135	30	237/138	1028
25	-	160/110	20	-	-

TABELLE I. Patientengut mit klinischen Daten.
Fortsetzung.

In 8 - 10 Perioden von je nach der Diuresegeschwindigkeit 6 - 10 Minuten Dauer wurde dann der Urin gesammelt. 6 - 7 der Sammelperioden lagen während der Infusion, einige weitere anschliessend bei kleiner werdendem Harnzeitvolumen. Am Ende der Infusion wurde Venenblut entnommen zur Bestimmung der Plasmakreatininkonzentration, der Serumosmolarität und des Hämatokritwertes.

Die Bestimmung des PAH - Harn- und Plasmaspiegels erfolgte nach der von K. H. KIMBEL (16) angegebenen Mikromethode. Kapillarblut aus dem Ohr-läppchen wird mit NaOH und $ZnSO_4$ enteiweiss, die Erythrozyten werden sorgfältig abzentrifugiert. Nach Aufarbeitung des Plasmas mit HCl, $NaNO_2$ und Aminosulfosäure entwickelt sich auf Zugabe einer Lösung von N - äthyl - α - naphthylaminhydrobromid in Anwesenheit von PAH langsam ein roter Farbton, der nach 30 min. kolorimetrisch gemessen wird.

Das Glomerulusfiltrat wird auf zweierlei Art bestimmt:

1. kolorimetrisch mittels Inulin - Clearance nach J. FÜHR und Mitarb. (10): Das auf Kohlehydrate aller Art reagierende Anthronreagens ruft den speziell durch Inulin gebildeten Farbton bei Erhitzen auf $55^{\circ}C$ hervor, den durch Glukose gebildeten Farbton dagegen erst bei $100^{\circ}C$. So ist es möglich, in demselben Reaktionsgemisch Glukose und Inulin nebeneinander zu ermitteln und auch bei extrem hohem Blut- und Harnzuckergehalt einwandfreie Inulinbestimmungen unter Berücksichtigung des Glukosefaktors durchzuführen.
2. wurde die endogene Kreatininclearance angewandt nach der von POPPER, MANDEL und MAYER (23) angegebenen Methode, welcher die Jaffesche Pikrinsäurereaktion zugrunde liegt. Drei Teile gesättigter Pikrinsäure und ein Teil Plasma werden in siedendem Wasserbad erwärmt. Nach sorgfältigem Filtrieren wird ein wenig 10 %ige Natronlauge zugesetzt. Nach einigen Minuten wird erneut filtriert und daraufhin in monochromatischem Licht kolorimetrisch abgelesen. Die Konzentration wird mittels einer Eichkurve errechnet. Beim Harn wird auf die gleiche Weise verfahren. Bevor er mit Pikrinsäure versetzt wird, wird er jedoch in geeigneter Weise verdünnt, da seine Kreatininkonzentration zu hoch ist, um mit dieser Methode eine genaue photometrische Bestimmung zu gestatten.

Die Berechnung von renalem Plasmafluss und Glomerulusfiltrat erfolgt durch Einsetzen der gefundenen Harn- und Plasmakonzentrationen in die van Slyke'sche Clearanceformel:

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

Die Plasma- und Harnosmolarität wird kryoskopisch mit Hilfe des Beckmannthermometers gemessen. Der Gefrierpunkt einer Lösung ist eine Funktion der Zahl aller in ihr gelösten osmotisch wirksamen Teilchen. Die pro Mol bzw. Osmol (Osm) bewirkte Gefrierpunktserniedrigung, die osmolare Gefrierpunktserniedrigung, beträgt $-1,858^{\circ}C$. Somit sind Harn- und Plasmaosmolarität:

$$U_{\text{osm}} = \frac{\text{Gefrierpunktserniedrigung des Harns}}{1,858} \quad \text{mOsm,}$$

$$P_{\text{osm}} = \frac{\text{Gefrierpunktserniedrigung des Plasmas}}{1,858} \quad \text{mOsm.}$$

Diese Werte werden benötigt zur Berechnung der osmolaren Clearance (C_{osm}).

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}} \cdot V}{P_{\text{osm}}}$$

Das Diuresevolumen V (ml/min) wurde bezogen auf die durchschnittliche Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$. Die Körperoberfläche der Versuchsperson ergab sich nach der Formel von Dubois aus Körpergröße und -gewicht.

Die Berechnungsweise der maximalen Rückdiffusionskapazität für osmotisch freies Wasser, $Tm^c_{\text{H}_2\text{O}}$, die die Konzentrationsfähigkeit der Niere charakterisierende osmotische Leistung in den Sammelrohren, wurde bereits auf S. 0 ff. ausgeführt:

$$Tm^c_{\text{H}_2\text{O}} = \frac{U_{\text{osm}} \cdot V}{P_{\text{osm}}} - V$$

Die bei steigender Diurese für C_{osm} gefundenen Werte wurden gegen V in einem Koordinatensystem aufgetragen. Das Volumen von $Tm^c_{\text{H}_2\text{O}}$ kann abgelesen werden (s. S. 7) oder durch Subtraktion errechnet werden, indem Werte herangezogen werden, die über dem Harnzeitvolumen V liegen, bei dem $T^c_{\text{H}_2\text{O}}$ maximal wird.

Nr.	A.	G.	Diagnose	Glomerulusfiltrat			Nierendurch-		
				C _{In}	C _{Kr}	C _{Kr}	blutung		
				unter Stan-b. osmot.			C _{PAH}		
				dardbed.	Diurese	RPF	RBF	HKr	
				ml/min/1,73 m ²			‰		
1	26	♀	Chron. Glomeru- lonephritis (nephrot.)	69	70	89	453	730	38
2	24	♂	" "	42	53	67	335	558	40
3	24	♂	" "	41	53	72	285	475	40
4	17	♀	" "	65	95	103	556	976	43
5	42	♀	" "	49	49	55	440	733	40
6	17	♀	" "	78	85	93	720	1200	40
7	17	♀	" "	90	85	85	537	910	41
8	45	♂	" (hyperton.)	55	70	70	376	636	41
9	32	♂	" "	15	18	27	85	127	33
10	38	♀	" "	88	75	107	540	900	40
11	55	♀	> (ohne charakt. Verlaufsform)	15	29	40	145	213	32
12	50	♀		46	62	67	300	485	35
13	19	♀	Chron. Pyelonephritis	104	105	85	701	1275	45
14	25	♀	" "	38	48	74	223	371	34
15	31	♀	" "	57	72	82	305	508	40
16	48	♂	" "	6	7	9	17	24	30
17	35	♀	" "	66	60	83	287	513	44
18	50	♀	Kimmelstiel-Wilson-Syndr.	15	22	46	86	143	40
19	62	♀	" " "	42	48	56	402	670	40
20	66	♀	" " "	62	61	69	334	541	38
21	52	♀	Essentielle Hypertonie	98	77	100	404	607	34
22	40	♀	" "	78	84	93	337	552	39
23	37	♂	" "	88	84	105	394	729	46
24	43	♂	" "	91	93	88	370	712	48
25	46	♀	" "	89	100	100	365	624	40

TABELLE II. Messwerte für die maximale Wasserrückdiffusionskapazität der Phase III bei chron. Nephropathien.

Nr.	FF	Phase III $Tm^c_{H_2O}$ $\frac{C_{In}}{C_{PAH}} \frac{ml/min}{1,73m^2}$	$Tm^c_{H_2O} \cdot 100$ $\frac{C_{Kr}}{\%}$	$T^c_{H_2O}$	Regres- sion (slope)	Signi- fikanz $\frac{b}{s_b} \frac{r}{s_r}$	P	Zahl d. Cl- Perio- den un- ter osmot. Diurese
1	0,15	3,40	3,82	0,997	0,997	36,4	<0,001	10
2	0,13	2,10	3,10	1,0	0,95	> 100	<0,001	7
3	0,14	1,37	1,90	0,997	0,91	15,2	<0,001	9
4	0,12	3,20	3,11	1,0	0,89	> 100	<0,001	3
5	0,13	2,90	5,25	0,97	0,94	11,8	<0,001	11
6	0,11	5,75	6,18					
7	0,17	4,60	5,40					
8	0,15	3,10	4,48	0,999	0,998	50	<0,001	7
9	0,17	0,16	0,59	0,993	1,01	25,1	<0,001	11
10	0,16	5,07	4,74	0,995	0,99	35,5	<0,001	8
11	0,10	0,63	1,57	1,0	0,99	> 100	<0,001	9
12	0,15	2,65	3,94	0,914	1,14	4,5	<0,01	6
13	0,15	3,80	3,60	0,996	1,04	31,5	<0,001	10
14	0,17	0,55	0,74	1,0	0,96	> 100	<0,001	11
15	0,19	1,25	2,19	0,98	1,09	11	<0,001	7
16	0,35	0,10	1,60	1,0	1,0	> 100	<0,001	9
17	0,23	1,20	1,90					
18	0,17	0,48	1,80	1,0	0,98	> 100	<0,001	6
19	0,10	1,37	2,46	0,998	0,99	49,9	<0,001	7
20	0,18	1,99	2,88	0,999	0,994	63,2	<0,001	10
21	0,24	3,36	3,37	0,99	1,08	9,9	<0,01	4
22	0,23	3,55	3,80	0,98	1,06	14,7	<0,001	11
23	0,22	4,50	4,30					
24	0,25	4,36	4,94	0,99	1,07	18,6	<0,001	9
25	0,24	5,88	5,88	0,93	0,93	5	<0,001	6

TABELLE II. Messwerte für die maximale Wasserrückdiffusionskapazität der Phase III bei chron. Nephropathien.
Fortsetzung.

DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE (s. Tabelle II):

Das Glomerulusfiltrat während der osmotischen Diurese wurde mittels endogener Kreatininclearance gemessen und mit dem Wert der Inulin - Kreatininclearance vor Beginn der osmotischen Diurese verglichen. Zu diesem Vorgehen berechtigt die ausreichende Übereinstimmung zwischen Inulinclearance und endogener Kreatininclearance (Mittelwert für das Gesamtkollektiv $C_{In}/C_{Kr} \approx 0,93$), welche unmittelbar vorher unter Standardclearancebedingungen festgestellt wurde. C_{Kr} stieg unter osmotischer Diurese um durchschnittlich 16 % an, was mit den Beobachtungen am Normalen (7) übereinstimmt.

Die nächsten Spalten der Tabelle II geben die im Verlauf der Erkrankung eingeschränkte Nierendurchblutung (C_{PAH}) wieder. Glomeruläre Filtrationsgrösse und Nierengesamtdurchblutung werden zueinander in Beziehung gesetzt in der Filtrationsfraktion (FF) C_{In}/C_{PAH} . Bei überwiegend glomerulärer Schädigung ist $FF < 0,20$, wohingegen bei relativ grösserer Einschränkung der Nierendurchblutung $FF > 0,20$ wird. Bei allen Fällen von essentieller Hypertonie und 2 Pyelonephritiden war die Durchblutung relativ mehr eingeschränkt als die glomeruläre Filtration. Im Gegensatz dazu ist bei den restlichen Pyelonephritiden sowie sämtlichen Glomerulonephritiden und Fällen von Kimmelstiel - Wilson - Syndrom die Filtration mehr beeinträchtigt als die Nierendurchblutung. Dieses Verhalten der primär glomerulären und der vaskulären Nierenerkrankungen steht in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur.

In den folgenden Spalten der Tabelle II sind die in Bezug auf unsere Pro-

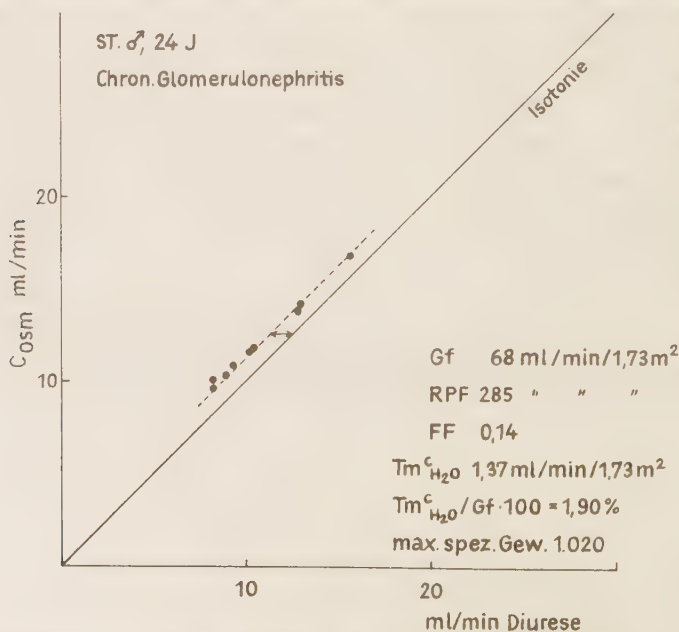


Abb. 3: Eingeschränkte Wasserrückdiffusionskapazität in der Phase III.

blemstellung wesentlichen Ergebnisse verzeichnet. Die maximal in das hypertone Nierenmark zurückdiffundierende osmotisch freie Wassermenge ($Tm^c_{H_2O}$) variiert beträchtlich, insgesamt zwischen 0,10 und 5,88 ml/min/1,73 m². Die Schwankungsbreiten bei den einzelnen Krankheitsbildern reichen bei chronischer Glomerulonephritis von 0,16 bis 5,75, bei chronischer Pyelonephritis von 0,10 bis 3,60, beim Kimmelstiel - Wilson - Syndrom von 1,80 bis 2,88 und bei essentieller Hypertonie von 3,37 bis 5,88 ml/min/1,73 m². Vergleichsweise zeigten Beobachtungen an Normalen (7) eine Variationsbreite von 3,9 bis 7,2 bei einem Mittelwert von $5,47 \pm 0,93$. Von unseren Fällen liegen im Bereich der Norm lediglich 3 Glomerulonephritiden (Nr. 6, 7 und 10) und eine essentielle Hypertonie (Nr. 25). Bei diesen Fällen ist das Glomerulusfiltrat gar nicht oder nur geringfügig eingeschränkt. Der Wert für $Tm^c_{H_2O}$ aller restlichen 21 Fälle liegt unter der unteren Normgrenze, d.h. die pro Zeiteinheit in das hypertonische Nierenmark entsprechend einem osmotischen Gradienten aus den Sammelrohren zurückdiffundierende Flüssigkeitsmenge ist signifikant herabgesetzt. 2 Beispiele dafür zeigen Abb. 3 und 4, in denen die Daten zweier Beobachtungen an den Fällen Nr. 3 und 14 der Tabelle II verzeichnet sind. C^{osm} als das Flüssigkeitsvolumen, in dem die ausgeschiedenen Harnfixa plasmaitonot gelöst wären, ist gegen das tatsächliche Harnzeitvolumen V aufgetragen. Bei plasmaitonem Endharn würden dann sämtliche Messpunkte auf den isoosmotischen Parameter ($C^{osm} = V$) fallen, weil hierbei Harnzeitvolumen und das Volumen entsprechend isotoner Lösung der Harnfixa zusammenfallen. Werden dagegen die Messpunkte

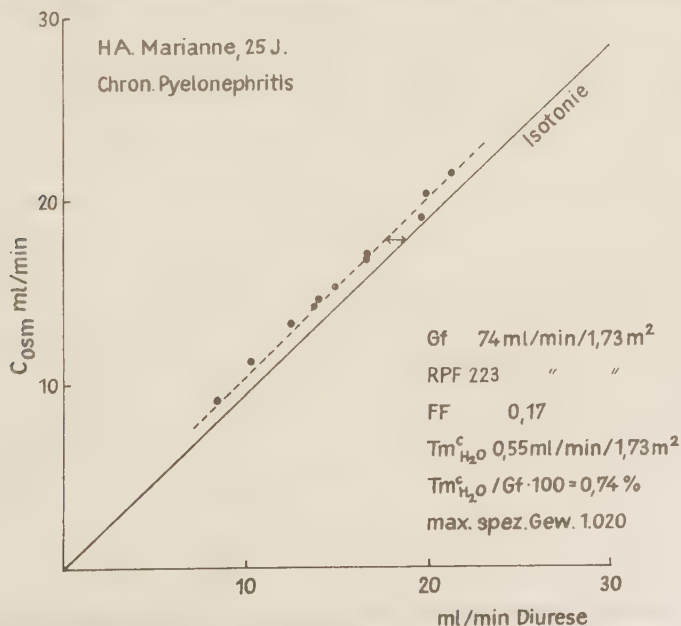


Abb. 4: Eingeschränkte Wasserrückdiffusionskapazität in der Phase III.

bei steigender Diurese zur linken Seite des Parameters verschoben, d.h. wird das Harnzeitvolumen kleiner als C_{osm} , so dass ein hypertoner Endharn ausgeschieden wird, dann muss dem isoton in die Sammelrohre einströmenden Tubulusinhalt Wasser im Überschuss zu Elektrolyten entnommen worden sein, und zwar soviel, wie es der Differenz zwischen C_{osm} und tatsächlichem Harnzeitvolumen entspricht. Diese Differenz kann aus der graphischen Darstellung der Abb. 3 und 4 unmittelbar abgelesen werden und ist gleich $T^C_{\text{H}_2\text{O}}$. Bei steigender Diurese wird $T^C_{\text{H}_2\text{O}}$ schliesslich konstant und maximal ($T^C_{\text{H}_2\text{O}}$). Dieses Maximum einer der tubulären Konzentrationsfähigkeit zugrunde liegenden Wasserrückdiffusion wird auch bei weiterem Diuresezuwachs nicht mehr überschritten. Die maximale Rückdiffusionskapazität $T^C_{\text{H}_2\text{O}}$ ist in den Fällen der Abb. 3 und 4 mit 1,37 und 0,55 ml/min gegenüber dem normalen Schwankungsbereich ($5,47 \pm 0,93$) signifikant eingeschränkt. Die in unserem Beispiel gefundenen Werte stellen also pathologisch herabgesetzte Maxima der konzentrativen Kapazität der Phase III dar.

Das Verhältnis der maximalen Wasserrückdiffusionskapazität zu dem unter osmotischer Diurese gemessenen Glomerulusfiltrat ($T^C_{\text{H}_2\text{O}} \cdot 100 / C_{\text{Kr}}$) schwankt beim Normalen (7) von 4,4 % - 7,1 % mit einem Mittelwert von $5,5 \pm 0,76$ %.

Es gibt ein Mass für die Einschränkung der Wasserrückdiffusionskapazität in Bezug

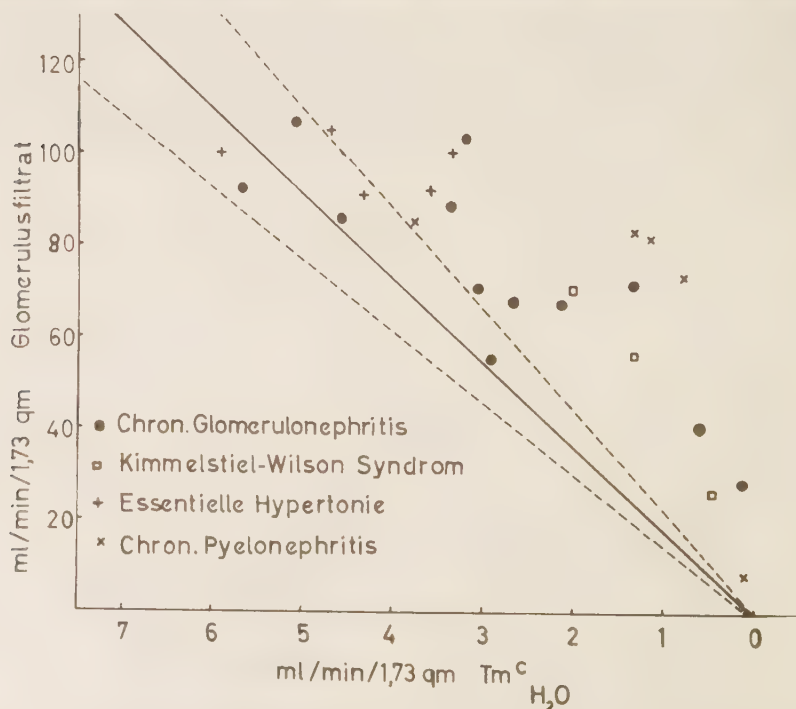


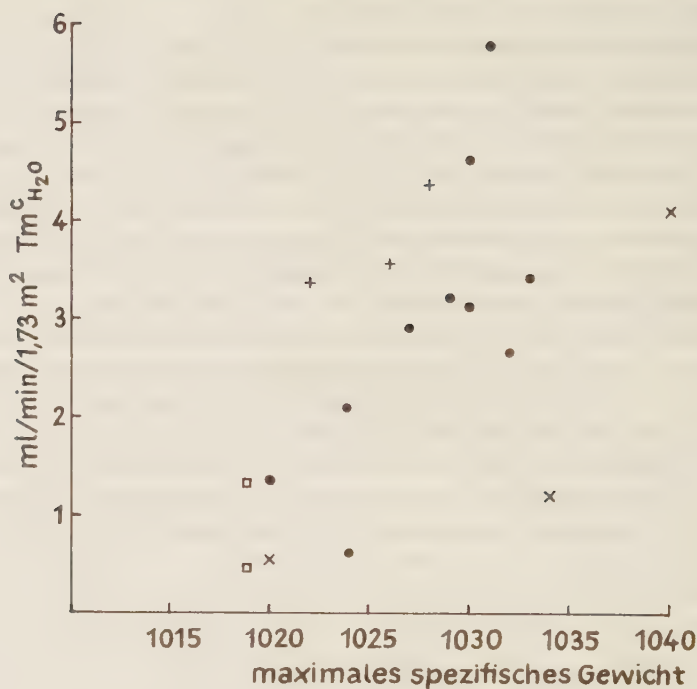
Abb. 5: Veränderung des Quotienten $T^C_{\text{H}_2\text{O}} / C_{\text{Kr}}$ bei eingeschränkter Kapazität der Phase III.

zur glomerulären Filtrationsgrösse. Beide können ja unabhängig voneinander variieren, sobald isolierte bzw. vorwiegende glomeruläre oder medulläre Schäden vorliegen. Bei unseren pathologischen Fällen variiert dieser Quotient von 0,59 % bis 6,18 %. Im Bereich der Norm liegen 4 Glomerulonephritiden (5, 6, 7, 10) und 2 Fälle von essentieller Hypertonie (Nr. 24, 25), unterhalb der Norm die restlichen 19 Fälle. Einen normalen Quotienten bei herabgesetztem $Tm^c_{H_2O}$ haben die Fälle Nr. 24 und vor allem Nr. 8, bei welchem $Tm^c_{H_2O}$ bereits sehr erheblich eingeschränkt ist. Alle anderen Fälle mit herabgesetztem $Tm^c_{H_2O}$ haben auch einen verkleinerten Quotienten. Diese Beziehung ist in Abb. 5 aufgezeichnet. Die Korrelation zwischen eingeschränkter konzentrativer Nierenleistung (Phase III und verringertem Glomerulusfiltrat ist mit $r = 0,93$ sehr eng.

Es bestehen grundsätzlich 2 Möglichkeiten, die Einschränkung des Quotienten $Tm^c_{H_2O} \cdot 100/C_{Kr}$ bzw. die Verteilung der entsprechenden Beziehungspunkte in Abb. 5 zu erklären. Einmal könnte bei teilweisem Parenchymverlust und bei Verringerung der Zahl der übrig bleibenden Nephren eine kompensatorische Hypertrophie intakter Glomeruli und ein begleitender Anstieg des Glomerulusfiltrats (C_{Kr}) im Einzelnephron, ohne dass die maximale Wasserrückdiffusion ($Tm^c_{H_2O}$) in den Sammelrohren entsprechend zunehmen kann, ein Absinken des Quotienten $Tm^c_{H_2O} \cdot 100/C_{Kr}$ bewirken. Diese Deutung dürfte für die chronischen Glomerulonephritiden die grösste Wahrscheinlichkeit haben, wie später noch ausgeführt wird. Andererseits könnte eine lokale Störung im Bereich der Sammelrohre eine zusätzliche Einschränkung der maximalen Wasserrückdiffusion in Phase III und so eine Verschiebung der Relation zwischen glomerulärer (C_{Kr}) und medullärer ($Tm^c_{H_2O}$) Funktionsgrösse zuungunsten der letzteren bewirken. Das dürfte für die meist ascendierenden Pyelonephritiden zutreffen, bei denen (s. Abb. 5) trotz relativ gering eingeschränkten Glomerulusfiltrats eine bereits weit fortgeschrittene Kapazitätseinschränkung für Phase III besteht.

Die Höhe des Korrelationskoeffizienten r , welche von 0,914 bis 1,0 schwankt, weist auf die ausserordentlich enge Korrelation zwischen C_{osm} und V hin, nachdem $Tm^c_{H_2O}$ erreicht ist. Dem entspricht $P < 0,001$ für das Gesamtkollektiv. Die damit nicht übereinstimmenden Werte von $P < 0,01$ bei Fall Nr. 12 und $P = 0,01$ bei Fall Nr. 20 sind am ehesten mit einer zu geringen Zahl von Clearance sammelperioden zu erklären. Die enge - an den Beispielen in Abb. 3 und 4 sichtbare - Korrelation zwischen dem Volumen, in dem sämtliche osmotisch wirksamen Bestandteile plasmaisoton gelöst sein können (C_{osm}), und dem tatsächlich ausgeschiedenen Hamzeitvolumen (V) zeigt, dass die Konstanz des zu Grunde liegenden Prozesses, in erster Linie also die Grösse des medullären Natriumpools, wie sie beim Gesunden beobachtet wurde (7), auch unter pathologischen Verhältnissen gewahrt bleibt.

Die Neigung der Regressionsgeraden ("slope") bzw. der Regressionskoeffizient b beträgt 1,0, wenn die Gerade, die beim Auftragen von C_{osm} gegen V entsteht, parallel dem isoosmotischen Parameter verläuft. Die beobachteten Abweichungen von $b = 1,0$ sind nicht signifikant. Daraus geht hervor, dass der Diuresezu-



- Chron. Glomerulonephritis
- Kimmelstiel-Wilson Syndrom
- + Essentielle Hypertonie
- × Chron. Pyelonephritis

Abb. 6: Eingeschränkte maximale Wasserrückdiffusionskapazität und maximales spezifisches Gewicht.

wachs nach Erreichen von $Tm^c_{H_2O}$ plasmaisoton ist. Die Phase II, die den hypoton aus der Henleschen Schleife kommenden Tubulusharn unter ADH - Wirkung bis zur Isotonie konzentrieren kann, ist also bei allen Fällen mit einem nicht signifikant von 1,0 verschiedenen Regressionskoeffizienten b intakt. Demzufolge kann eine Störung der konzentrativen Leistungsfähigkeit hierbei nur in der Phase III vorliegen.

In 19 der Fälle war auch das maximale spezifische Gewicht nach dem Konzentrationsversuch von Volhard bestimmt worden (Tab. I, letzte Spalte). Die Werte schwanken zwischen 1019 und 1040. Die Korrelation zwischen dem maximalen spezifischen Gewicht und der Kapazität der Phase III ($Tm^c_{H_2O}$) ist, wie Abb. 6 zeigt, mit 0,88 relativ wenig eng, aber mit $P < 0,001$ noch signifikant.

DISKUSSION

Die Theorie der Harnkonzentrierung nach dem Haarnadelgegenstromprinzip von KUHN, WIRZ und HARGITAY und ihre Bestätigung durch die Mikropunktionen von WIRZ (42-45), GOTTSCHALK (11, 12) und ULLRICH (15, 28-33) haben dazu geführt, dass die bisher gültigen Vorstellungen, wonach der Harn in einem einphasischen und kontinuierlichen Prozess entlang dem distalen Tubulus durch die wechselnde Wirkung des ADH konzentriert wird, aufgegeben werden müssen. In dem aufsteigenden dicken Teil der Henleschen Schleife wird der Tubulusflüssigkeit durch aktive Zelleistung Natrium im Überschuss zu Wasser entzogen. Dieses Natrium wird unter der Wirkung des Haarnadelgegenstroms im Nierenmark angereichert und als Natriumpool gespeichert, da der Abtransport mit dem Blut infolge der geringen Nierenmarkdurchblutung minimal ist. Das Interstitium des Nierenmarks stellt somit ein stark hypertones Milieu dar, in welches Wasser entlang einem osmotischen Konzentrationsgefälle aus den Sammelrohren im Überschuss zu Elektrolyten hineindiffundiert und so den unter ADH-Wirkung (Hydropenie, osmotische Diurese) isoton in die Sammelrohren eintretenden Harn konzentriert. Da durch das Ausmass der Natriumrückresorption in der Henleschen Schleife einerseits und durch den Abstrom mit dem Markkreislauf andererseits die Menge des gespeicherten Natriums begrenzt ist, muss auch das Volumen des aus den Sammelrohren diffundierenden Wassers begrenzt sein. Dass diese theoretische Forderung tatsächlich erfüllt wird, zeigten Experimente, in denen das distale Nephron unter den Bedingungen einer osmotischen Diurese mit maximalen Volumina beladen wurde (5, 39, 40, 46): bei steigender Diurese wird diese Wasserrückdiffusion ($T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$) maximal zu $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$. Dieses $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ gilt es zu messen, wenn man die Kapazität des Konzentrierungsprozesses von der Isotonizität bis zur Hypertonizität in einer dem physiologischen Grundvorgang angepassten Form erfassen will.

Bei unseren Beobachtungen an 25 Patienten mit chronischen Nephropathien sahen wir, dass die maximale Wasserrückdiffusionskapazität der Phase III, die in $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ ihren Ausdruck findet, mit fortschreitendem Parenchymuntergang kleiner wird. Normalerweise beträgt $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ 5,5 % ($\pm 0,76$ %) des gleichzeitig gemessenen Glomerulusfiltrats. Wäre diese Relation auch bei herabgesetztem $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ normal, so wäre daraus zu schliessen, dass die Verkleinerung der Kapazität der Phase III der numerischen Verringerung intakter Glomeruli und funktionierender Nephren entspräche (8). Dies trifft lediglich für einen Fall aus unserem Beobachtungsgut zu (Nr. 5), bei dem trotz eines $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ von 2,9 ml/min ein spezifischer Defekt der Phase III nicht zu vermuten ist, da $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$ 5,25 % des gleichzeitig gemessenen Glomerulusfiltrats ($C_{\text{Kr}} = 55$ ml/min) beträgt. Bei allen anderen Fällen mit eingeschränkter Kapazität der Phase III ist aber $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$, wie die Werte des Quotienten $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}/C_{\text{Kr}} \cdot 100$ und die Zusammenstellung in Abb. 5 zeigen, mit fortschreitendem Krankheitsverlauf stärker eingeschränkt als das Glomerulusfiltrat. Diese zusätzliche Herabsetzung der maximalen

Rückdiffusionskapazität kann also nicht mit der Verringerung der glomerulären Filtrationsgrösse erklärt werden. Es handelt sich dabei zwar um eine quantitative Einschränkung der konzentrativen Kapazität in den Sammelrohren. Eine separate Schädigung der Sammelrohrepiethelien ist jedoch hierdurch nicht bewiesen, zumal die Sammelrohrwandung bei dem passiven Prozess der Wasserdiffusion nicht durch aktive Zellstoffwechselleistungen beteiligt ist. Der ADH - Mechanismus des distalen Tubulus (Phase II) muss intakt sein, da sonst der Diuresezuwachs nicht iso- sondern hypotonisch verlaufen würde (7) (s. Abb. 3 und 4). Damit ist es für die Glomerulonephritiden unwahrscheinlich, dass die ADH - Empfindlichkeit des distalen Nephrons gestört ist.

Die terminale Harnkonzentrierung wird bewirkt durch das Konzentrationsgefälle zwischen dem Sammelrohrinhalt und dem durch das Haarnadelgegenstromsystem in der Phase I praeterterminal aufgebauten medullären Natriumpool. Es könnte also der Natriumrückresorptionsmechanismus proximal im dicken aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife gestört sein, wodurch die Natriumkonzentration im Mark niedrig gehalten und der Wert für $Tm^C_{H_2O}$ eingeschränkt würde. Der Natriumpool wird aber nicht nur durch den Transport im Haarnadelgegenstrom limitiert, sondern auch durch den Blutabstrom mit dem Markkreislauf. Würde dieser gesteigert, so müsste vermehrt Na aus dem Gewebe abtransportiert, dessen Hypertonizität reduziert und so die Kapazität der Phase III eingeschränkt werden. Dass das tatsächlich so ist, zeigten Untersuchungen, bei denen im Fieber nach Pyrufer die Nierendurchblutung akut erheblich (50 %) vermehrt und $Tm^C_{H_2O}$ gleichzeitig geringer wurde (9).

Die Nierendurchblutung (C_{PAH}) nimmt unter osmotischer Diurese tatsächlich bis zu 20 % zu. Doch ist der Anteil des Markkreislaufs an der Gesamtdurchblutung zu klein, als dass mit einer geringfügigen Steigerung des Markkreislaufs das beträchtliche und vor allem bei zunehmendem Parenchymverlust progrediente Kleinerwerden des Quotienten $Tm^C_{H_2O}/C_{Kr} \cdot 100$ gerechtfertigt wäre. Schliesslich käme für die Reduzierung des Natriumpools und damit der Wasserrückdiffusion in manchen Fällen noch eine zunehmende fibrotische Narbenbildung des Interstitiums in Frage. Ob die angedeuteten Möglichkeiten dazu beitragen, den Quotienten $Tm^C_{H_2O}/C_{Kr}$ herabzusetzen, kann auf Grund der hier vorliegenden Ergebnisse nicht definitiv geklärt werden. Zur Beantwortung dieser Frage müsste man die Phase I im aufsteigenden dicken Teil der Henleschen Schleife quantitativ erfassen können und Vergleiche mit den morphologischen Veränderungen des medullären Interstitiums bei chronischen Nierenkrankheiten abwarten.

Morphologische Untersuchungen von OLIVER (20) und physiologische von PLATT (43) zeigten, dass bei Nierenteilresektion, also bei experimenteller Verminderung der Nephren, und bei destruktiven Prozessen, um die es sich bei unserem Material ja handelt, die verbliebenen Glomeruli und proximalen Tubuli hypertrophieren - wohingegen das distale Nephron unverändert bleibt - und das Glomerulusfiltrat des Einzelnephrons um bis zu etwa 50 % zunimmt. Diese kompensatorische Hypertrophie eines Glomerulus führt also zu einer erhöhten Filtra-

tionsleistung pro Nephron. Die vermehrte Primärharnmenge wird im distalen Tubulus in der Phase II unter ADH-Wirkung eingengt und zur Isotonie konzentriert. Das isotone Volumen, welches an die Sammelrohre geliefert wird, ist zu gross, um durch die verringerte, weil im Gegensatz zur Filtration nicht in gleicher Weise kompensatorisch erweiterte, Kapazität der Phase III noch wesentlich konzentriert werden zu können. Es resultiert eine Hypo- oder Isostenurie, die also das Ergebnis einer osmotischen Diurese im Einzelnephron ist. Hierin dürfte der Hauptgrund dafür liegen, dass der Quotient $Tm^C_{H_2O}/C_{Kr}$ bei fortschreitendem Krankheitsverlauf kleiner wird (8, 9). Es handelt sich also um einen relativen Anstieg des Glomerulusfiltrats, der einen über den Ausfall von Nephren hinausgehenden zusätzlichen spezifischen Defekt des terminalen Konzentrierungsmechanismus vortäuscht, für welchen sich kein Anhalt bietet.

Unsere Befunde widersprechen der bisherigen Auffassung, nach der bei chronischen Niereninsuffizienzen die Isostenurie generell die Folge einer echten distal-tubulären Schädigung mit Störung der ADH - Empfindlichkeit ist. Wie der isotonische Diuresезuwachs nach Erreichen von $Tm^C_{H_2O}$ beweist, ist der ADH - Mechanismus bei allen von uns beobachteten Fällen intakt. Das gilt auch für die Pyelonephritiden, obgleich sie (s. Abb. 5) trotz relativ gering herabgesetzten Glomerulusfiltrats bereits eine beträchtliche Einschränkung der Kapazität der Phase III zeigen (vor allem Nr. 14, 15 und 17). Vermutlich wird bei ihnen mehr als bei den anderen das zunehmende Kleinerwerden von $Tm^C_{H_2O}/C_{Kr}$ über den relativen Anstieg des Glomerulusfiltrats hinaus durch morphologische Ausfälle im Bereich des Nierenmarks mitbeeinflusst. Deren wechselnde Lokalisation und Ausdehnung machen verständlich, warum Störungen der Phase III nicht zwangsläufig ein Charakteristikum der Pyelonephritis sein müssen. Es wurden vielmehr auch Fälle beobachtet, bei welchen unter osmotischer Diurese mit ADH eine echte distal - tubuläre Schädigung mit Herabsetzung der tubulären ADH - Empfindlichkeit ähnlich dem renalen Diabetes insipidus vorlag, wobei der Tubulusharn in Phase II nicht bis zur Isotonie konzentriert wurde wie der hypotone Diuresезuwachs bei osmotischer Diurese zu erkennen gab (6) (s. Abb. 2). Es wurden dagegen bisher keine Glomerulonephritiden, essentielle Hypertonie und diabetische Glomeruloskerosen mit einer solchen Phase II - Störung beobachtet. Ob bei diesen in ihrer tubulären ADH - Empfindlichkeit gestörten Nephropathien auch Phase III beeinträchtigt ist, lässt sich nicht feststellen, da $Tm^C_{H_2O}$ nur bei isotonem Diuresезuwachs quantitativ bestimmt werden kann.

Die Bedeutung der hier angewandten Methode liegt also einmal in der quantitativen Erfassung von Störungen der Phase III, bei denen die eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit Folge primär glomerulärer Veränderungen mit numerischer Herabsetzung der funktionierenden Nephren und kompensatorischer Hypertrophie der Glomeruli und proximalen Tubuli ist, und zum anderen in deren Abgrenzung von Störungen der Phase II, die durch einen defekten ADH - Mechanismus als Folge distal - tubulärer Zellschädigungen charakterisiert sind.

Man glaubte bisher, die Konzentrierungsleistung des distalen Tubulus im

Durstversuch nach VOLHARD beurteilen zu können. BALDWIN (1) und BUCHBORN (7) wiesen bereits darauf hin, dass man in einem Durstversuch nicht den physiologischen Grundvorgang messe. Dieser physiologische Grundvorgang besteht in einer aus den Sammelrohren erfolgenden Wasserdiffusion mit Limitierung durch ein Maximum in der Dimension eines Zeitvolumens und nicht in einer maximal zu erreichenden Konzentration. Die Korrelation zwischen maximalem spezifischen Gewicht und $Tm^c_{H_2O}$ (s. Abb. 6) ist zwar signifikant aber relativ lose und zeigt, dass ersteres nur einen ungefähren Hinweis auf die konzentrative Leistungsfähigkeit der Niere liefert, ohne etwas Näheres über den Mechanismus der Störung auszusagen. Neben der Wasserrückdiffusionskapazität müssen also noch andere Faktoren an der im Durstversuch erreichten Konzentration beteiligt sein. Dazu gehört u. a., dass das spezifische Gewicht nicht wie die Osmolarität von der Zahl, sondern vom Gewicht der osmotisch wirksamen Harnfixa bestimmt wird. Entscheidend dürfte aber die Grösse des Glomerulusfiltrats sein. Bei längerem Dursten sinkt mit der Exsikkose die Filtration in allen erhaltenen Glomeruli. Selbst ein niedriger Wert für $Tm^c_{H_2O}$ würde dann unter Umständen genügen, die geringe in das distale Nephron eintretende Flüssigkeitsmenge trotzdem noch hoch zu konzentrieren. Damit würde ein quasi normales Ergebnis des Durstversuchs eine Einschränkung der konzentrativen Nierenleistung verdecken können. So gestattet die hier angewandte spezifischere Methodik mit getrennter Analyse der Phasen II und III die Einschränkung der maximalen Konzentrationsfähigkeit bei chronischen Nephropathien weit genauer zu differenzieren, als der Durstversuch.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Einleitend wird die Entwicklung der heutigen Kenntnisse von der Harnkonzentrierung aufgezeigt, welche durch Mikropunktionen und Versuche mit osmotischer Diurese gewonnen wurden.
2. Hypertone Werte werden in der Phase III der Harnkonzentrierung erzielt, wenn in den Sammelrohren Wasser im Überschuss zu Elektrolyten aus dem isoton in die Sammelrohre einströmenden Tubulusharn in das durch Natriumanreicherung stark hypertone Interstitium diffundiert.
3. Entsprechend der Begrenzung des Natriumpools im Nierenmark durch die aktive Na - Resorption und den zirkulatorischen Na - Abtransport ist die Diffusion aus den Sammelrohren quantitativ limitiert. Sie erreicht bei steigender Diurese ein Maximum. Diese maximale Wasserrückdiffusionskapazität für osmotisch freies Wasser in den Sammelrohren ist unter den Bedingungen einer osmotischen Diurese bei maximaler ADH - Wirkung als $Tm^c_{H_2O} = C_{osm} - V$ quantitativ erfassbar.
4. Diese Kapazität der Phase III ($Tm^c_{H_2O}$) wurde bei 25 chronischen Nephropathien mit Einschränkung des Glomerulusfiltrats gemessen. Sie fand sich bei fortschreitendem Parenchymverlust zunehmend gegenüber der Norm eingeschränkt.
5. Die Einschränkung von $Tm^c_{H_2O}$ geht über die durch den Parenchymuntergang bedingte Verringerung funktionierender Nephren hinaus, da auch das Verhält-

nis zum Glomerulusfiltrat $Tm^C_{H_2O/C_{Kr}}$ zunehmend unter die Norm absinkt.

6. Es werden die Möglichkeiten diskutiert, die diese zusätzliche Herabsetzung der Kapazität der Phase III erklären können. Vermutlich bewirken nicht so sehr morphologische Schädigungen im Bereich des Nierenmarks bzw. distalen Nephrons die Einschränkung des Quotienten $Tm^C_{H_2O/C_{Kr}}$ als vielmehr die kompensatorische Hypertrophie der verbliebenen Glomeruli und proximalen Tubuli. Die durch das relative Ansteigen des Glomerulusfiltrats entstehende osmotische Diurese im Einzelnephron mit osmotischer Überladung des distalen Nephron täuscht einerseits einen zusätzlichen spezifischen Defekt der Phase III vor und lässt andererseits das Harnvolumen zu gross werden, als dass es durch die herabgesetzte Kapazität der Phase III noch nennenswert konzentriert werden könnte.

7. Die vorliegenden 25 Nephropathien stellen also Fälle dar, bei denen die Einschränkung der Harnkonzentrierung nicht auf eine Störung der tubulären ADH - Sensibilität zurückzuführen ist, da diese auf Grund der Ergebnisse als intakt anzusehen war.

8. Der Vergleich zwischen der Kapazität der Phase III und dem maximalen spezifischen Gewicht (Durstversuch nach Volhard) zeigt, dass man nur mit der Ermittlung von $Tm^C_{H_2O}$ die Leistungsfähigkeit des bis zur Hypertonie konzentrierenden Mechanismus quantitativ misst, wogegen das maximale spezifische Gewicht u. a. auch von der Grösse des Glomerulusfiltrats mitbestimmt wird.

LITERATURÜBERSICHT

1. BALDWIN, D.S., H.J. BERMAN, H.O. HEINEMANN and H.W. SMITH:
J. clin. Invest. 34, 800 (1955).
2. BERLINER, R.W. and D.G. DAVIDSON:
J. clin. Invest. 36, 1416 (1957).
3. BERLINER, R.W., N.G. LEVINSKY, D.G. DAVIDSON and M. EDEN:
Amer. J. Med. 24, 730 (1958).
4. BLAKE, W.D.: J. clin. Invest. 37, 878 (1958).
5. BRODSKY, W.A. and S. RAPOPORT: J. clin. Invest. 30, 282 (1951).
6. BUCHBORN, E.: Klin. Wschr. 1956, 953; 1957, 717 Endocrinology 61,
375 (1957).
7. BUCHBORN, E., H. EDEL und S. ANASTASAKIS: Klin. Wschr. 1959, 347.
8. BUCHBORN, E., H. EDEL und S. ANASTASAKIS: Verh. Dtsch. Ges. inn.
Med. 1959, 298.
9. BUCHBORN, E. in: Diurese und Diuretica. Bln.-Heidelb.-Göttingen 1959, 39.
10. FÜHR, J., J. KACZMARCZYK und C.D. KRÜTTGEN: Klin. Wschr. 1955,
729.
11. GOTTSCHALK, C.W., M. MYLLE, R.W. WINTERS and L.G. WELT:
J. clin. Invest. 37, 898 (1958).
12. GOTTSCHALK, C.W. and M. MYLLE: Science 128, 594 (1958);
Fed. Proc. 17, 58 (1958).
13. GRECO, F. DEL, and H.E. DE WARDENER: J. Physiol. (Lond.) 131, 307
(1956).
14. HARGITAY, B., und W. KUHN: Z. f. Elektrochemie u. angew. physik.
Chemie. 55, 539 (1951).
15. HILGER, H.H., J.D. KLÜMPER u. K.J. ULLRICH: Pflügers Arch. ges.
Physiol. 266, 57 (1957).
16. KIMBEL, K.H.: Klin. Wschr. 1954, 566.
17. KLEEMANN, C.R., M.H. MAXWELL and R. ROCKNEY:
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 96, 189 (1957).
18. LADD, M.: J. appl. Physiol. 4, 602 (1952).
19. MUDGE, G.H., J. FOULKS and A. GILMAN:
Amer. J. Physiol. 158, 218 (1949).

20. OLIVER, J.: J. Urol. 63, 373 (1950).
21. PAGE, L.B., and G.H. REHM: Amer. J. Physiol. 171, 572 (1952).
22. PLATT, R.: Lancet 1951 I, 1239. Brit. Med. J. 1952 I, 1313, 1372.
23. POPPER, H., E. MANDEL u. H. MAYER: Biochem. Z. 291, 354 (1937).
24. RAPOPORT, S., W.A. BRODSKY, C.D. WEST and B. MACKIER:
Amer. J. Physiol. 156, 433 (1949).
25. SMITH, H.W.: The Kidney, New York 1951.
26. SMITH, H.W.: Fed. Proc. 11, 701 (1952).
27. STARLING, E.H. and E.B. VERNEY: Proc. Roy. Soc. 97, 321 (1925).
28. ULLRICH, K.J.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 266, 55 (1957).
29. ULLRICH, K.J.: Habil.-Schrift, Göttingen 1957.
30. ULLRICH, K.J., F.O. DRENCKHAHN u. K.H. JARAUSCH:
Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 62 (1955).
31. ULLRICH, K.J., F.W. EIGLER u. G. PEHLING: Pflügers Arch. ges. Physiol.
(1959).
32. ULLRICH, K.J., und K.H. JARAUSCH: Pflügers Arch. ges. Physiol. 262,
537 (1956).
33. ULLRICH, K.J., K.H. JARAUSCH u. W. OVERBECK:
Ber. ges. Physiol. 180, 131 (1956).
34. WALKER, A.M., P.A. BOTT, J. OLIVER and M.C. MACDOWELL:
Amer. J. Physiol. 134, 580 (1941).
35. WARDENER, H.E. DE, and F. DEL GRECO: Clin. Sci. 14, 715 (1955).
36. WELT, L.G.: Clinical disorders of hydration and acid-base equilibrium.
Boston 1955.
37. WELT, L.G.: Yale J. Biol. Med. 29, 299 (1956).
38. WESSON, jr., L.G.: Meth. med. Res. 1952, 175.
39. WESSON, jr., L.G., and W.P. ANSLOW jr.:
Amer. J. Physiol. 153, 465 (1948).
40. WESSON, jr., L.G., and W.P. ANSLOW jr.:
Amer. J. Physiol. 170, 255 (1952).
41. WESSON, jr., L.G., W.P. ANSLOW jr. and H.W. SMITH:
Bull. N.Y. Acad. Med. 24, 586 (1948).

42. WIRZ, H.: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 11, 20 (1953); 13, 42 (1955).
43. WIRZ, H.: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 14, 353 (1956).
44. WIRZ, H.: in: *The Neurohypophysis. Proc. VIII Symposium Colston Res. Soc. New York 1957*, 157.
45. WIRZ, H., B. HARGITAY und W. KUHN:
Helv. physiol. pharmacol. Acta 9, 196 (1951).
46. ZAK, G.A., C. BRUN and H.W. SMITH:
J. clin. Invest. 33, 1064 (1954).

LEBENS LAUF

28. Okt. 1935 Geboren in Köln als Sohn des jetzigen Handelsschuldirektors Dr. Arthur Riedel und seiner Ehefrau Dr. Luise Riedel, geb. Borgmann.
- 1941 Einschulung in Köln. Nacheinander Besuch der Volksschulen in Bad Driburg, Liegnitz, Berlin, Bad Freienwalde und Kelheim.
- 1946 Besuch des humanistischen Gymnasiums in Straubing. Bald darauf Augustinerschule in Friedberg/Hessen.
- 1950 Übersiedlung nach Münster/Westfalen.
- 1955 Abitur am dortigen Gymnasium Paulinum und Studium der Medizin an der Westfälischen Wilhelms Universität zu Münster bis zum Ablegen der ärztl. Vorprüfung.
- 1957 Beginn des klinischen Studiums an der Ludwig Maximilians Universität in München, an der mir das Thema zu meiner Dissertation überlassen wurde. Nach 3 Semestern Rückkehr nach Münster zur Beendigung des Studiums.
23. Dez. 1960 bestand ich dort die ärztliche Prüfung.
1. Jan. 1961 begann ich die ärztliche Tätigkeit als Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Oberföhring.

